Aus der Universitätskinderklinik Heidelberg
Vorstand: Professor Dr. Duken

Beitrag zur Frage des Verhaltens der heterogenetischen Antikörper im menschlichen Blut nach Verabfolgung von Diphtherieheilserum

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg
vorgelegt von

HEINZ MÖNCH
aus Bayreuth

1940

...dic Medical Library

Buchdruckerei Emil Mühl, Bayreuth

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. Rodenwaldt

Referent: Prof. Dr. Duken

Hanganatziu und Deicher stellten als erste fest, daß im Pferdeserum ein Forßmansches Antigen enthalten ist, indem sie den Nachweis erbrachten, daß sich nach der Injektion dieses Serums Agglutinine für Hammelblutkörperchen im menschlichen Blut bilden. Diese nach beiden Autoren genannte Reaktion gab den Anlaß, daß, nachdem bekannt geworden war, daß bei der Serumkrankheit ein gesteigerter positiver Ausfall auftrat, auch bei anderen allergischen Krankheitsprozessen nach ähnlich höheren heterophilen Agglutininwerten gefahndet wurde. Leider war dieser Forschungsrichtung kein Erfolg beschieden, doch führte im Laufe dieser Arbeiten der Zufall zur Entdeckung des Krankheitsbildes, das bisher die stärksten heterophilen Antikörperreaktionen aufwies, zum Pfeifferschen Drüsenfieber einbezogen Monozytenangina und infektiöse Mononucleose. Der naheliegende Gedanke Lehndorffs, nun einer stark positiven Hanganatziu-Deicherschen Reaktion eine diagnostische Bedeutung zuzumessen, setzte sich nicht durch, da Voß an Hand von Lymphadenitiden nach Masern nachweisen konnte, daß ähnlich hohe Werte auch bei diesen Krankheitserscheinungen zustande kommen können.

Eine Reihe von Autoren hielt sich jedoch im engeren Rahmen der Entdeckungen Hanganatzius und Deichers, indem sie die Forschungen in Richtung der Seruminjektion und Serumkrankheit erweiterte und ergänzte, und die Ergebnisse einer eingehenderen Analyse unterwarf. Zu diesem Kreis zählen vor allem Davidsohn, Dudas und Schiff. Aus Davidsohns Veröffentlichungen geht hervor, daß dieser einen Titer von 1 : 4 und höher als positiven Wert betrachtet, gleichzeitig zieht er aus der Begegnung mit solchen Werten den rückläufigen Schluß auf eine bestehende oder zu mindest vorausgegangene Serumkrankheit. Der Durchschnittstiter ist nach seinen Darlegungen bei der Serumkrankheit höher als bei reaktionslosem Verlauf nach der Seruminjektion, nach der er nur ein geringes Ansteigen des Titers verzeichnet.

Im ganzen wenig abweichend von Davidsohn stellt auch Dudas fest, daß nach parenteraler Verabfolgung von Pferdeserum und nach der Serumkrankheit die Hanganatziu-Deichersche Reaktion positiv wird, wobei er die Werte, die über einem Titer

von 1 : 8 liegen, für positiv erklärt, und weiterhin, daß die Reaktion ohne Einfluß der Serumkrankheit ungefähr am 8.—10. Tag nach der Serumgabe positiv wird und monatelang andauern kann.

Schließlich ist es Schiff, der die Wirkung der Injektion von Kaninchenserum beim Menschen untersuchte und hier analoges Verhalten wie nach der Pferdeseruminjektion beobachtete. Die Agglutinine bei Kaninchenserumkrankheit erscheinen nach seinen Angaben nicht am 8. sondern am 13. Tag. Schiff bezeichnet das Antigen, das sowohl durch Pferde- wie durch Kaninchenserum dem Menschen zugeführt wird, als Serumkrankheitsantigen zum gemeinsamen Ausdruck der Reaktionsidentität beider Seren.

Hanganatziu-Deichersche Versuche, angestellt an einem Serummaterial von 39 Kindern der Heidelberger Universitäts-Kinderklinik in den verschiedensten Lebensaltern bezogen sich in der Hauptsache auf Pferdeimmunserum behandelte Diphtheriekranke. Weiter handelte es sich um einige Fälle mit Chorea minor, die zur Erzeugung eines Heilexanthems Diphtherieserumgaben erhielten und um ein paar Fälle anderer Genese, denen man zunächst aus rein prophylaktischen Gründen das gleiche Serum zugeführt hatte.

Die Agglutinationsversuche und ihre Auswertung wurden nach einer unveröffentlichten Arbeit Hanssens ausgeführt.

Nach $^1/_2$ stündiger Inaktivierung des Krankenserums bei 56° werden mit physiologischer Kochsalzlösung Verdünnungen von 1 : 2 bis 1 : 1024 bereitet. Die verdünnte Serummenge beträgt 0,25 ccm. Zugefügt werden 0,25 ccm 2,5 % frischer Hammelerythrozytenaufschwemmung und 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, sodaß pro Reagenzglas 1 ccm Gesamtflüssigkeitsmenge vorhanden ist. Darauf Verbringung für 1 Stunde in den Brutofen und über Nacht in den Eisschrank. Die Endtiterbestimmung richtet sich nach mehreren Gesichtspunkten. Gewertet wird Abfließen, Verzögerung oder Festhaften des Bodensatzes. Nach langsamem Umschütteln durch dreimaliges Heben und Senken des Reagenzglases wird mittels Agglutinoskops die Flockung beurteilt, zugleich die Geschwindigkeit und Art der Sedimentation des aufgeschüttelten Inhalts. Als Endtiter gilt derjenige Titer, bei dem sich nach Aufschütteln noch eine deutliche Flockung im Vergleich zu Kontrollversuchen zeigt und nach einviertelstündiger Ruhe ein dem bloßen Auge sichtbarer granulierter Bodenbesatz erkennbar ist.

Da es bei der vorliegenden Arbeit vor allem darauf ankam, die zu erwartenden Auswirkungen einer Serumverabreichung in Gestalt von Antikörperreaktionen heterogenetischer Natur zu verfolgen, standen von mehr als der Hälfte der Patienten Serumproben zur Verfügung, die im einzelnen Fall längere Zeit hindurch und in verschiedenen Abständen entnommen waren. Im übrigen handelte es sich um Einzelentnahmen an markanteren Punkten des Krankheitsverlaufes, so besonders direkt nach der Injektion des Pferdeserums oder auch bei Eintreten der Serumkrankheit. Die Tatsache, daß fast allgemein Blutserumproben unmittelbar nach der Serumverabfolgung selten 1 bezw. 2 Tage danach entnommen waren, ermöglichte es, die sehr wahrscheinlich noch unveränderten Endtiter zu bestimmen. Dabei ergaben sich Antikörpertiter in der Höhe von 1 : 2 bis 1 : 32 mit dem Maximum bei 1 : 16. Die Titer von 1 : 32 kamen zahlenmäßig denen von 1 : 8 annähernd gleich, während alle die, die unter diesen Stufen lagen, sich als relativ selten erwiesen. Da ein höherer Titer als 1 : 32 unmittelbar nach der Pferdeseruminjektion nicht ermittelt wurde, müßte entsprechend den Darlegungen bereits obengenannter Autoren entweder diese Titerhöhe oder zu mindest die nächstfolgende im Sinne einer positiven Reaktion gewertet werden.

Das Agglutininverhalten der Krankensera, die nach der Immunserumverabfolgung über längere Zeit einer Kontrolle unterlagen, entsprach im allgemeinen den bereits von anderer Seite bestätigten Erfahrungen Davidsohns. Unmittelbar nach der Injektion sowie annähernd für die Dauer einer Woche ließ sich eine ziemliche Konstanz des Titers beobachten; dann machte sich jedoch das Erscheinen zusätzlicher Agglutinie für Hammelblutkörperchen bemerkbar und zwar frühestens am 8., doch auch am 9. oder 10. Tag. An diesen Tagen erreichte nämlich der Titer seinen Höchstwert. Der graduelle Titeranstieg erwies sich jedoch als nicht gleichmäßig. Es stellte sich heraus, daß bei einem Untersuchungsmaterial von 14 Fällen 7 eine Titererhöhung um nur einen Verdünnungsgrad verzeichneten. In 3 Fällen stieg der Titer um 2 Stufen, in weiteren 4 sogar um 3 Stufen, wobei gesagt werden muß, daß sich unter den letzteren 2 Serumexantheme befanden. Es fiel auf, daß bei den letzten 7 Fällen, die sich durch einen stärkeren Titeranstieg auszeichneten, nur ein einziges Mal ein Zwischentiter zu eliminieren war, während sonst nur Anfangstiter oder höchster Titer konstatiert werden konnte. Scheinbar muß dieser Anstieg doch sehr rasch erfolgen.

Ein Beispiel, bei dem am 8„ wie auch am 9. Tag nach der Seruminjektion Blut entnommen war, zeigt, wie noch am 8. Tag der bereits vorher öfters gemessene Anfangstiter von 1 : 16 besteht, am 9. Tag jedoch bereits ein Titer von 1 : 64 vorhanden ist, der dann in gleicher Höhe noch weitere zwei Male abgelesen wird. Überraschend fanden sich nun zwei weitere Fälle, die überhaupt keine Veränderung des Agglutiningehalts nach Seruminjektion aufwiesen, sondern auf einem konstanten Titer von 1 : 32 bezw. 1 : 8 beharrten. Für dieses abweichende Verhalten konnte vorerst keine Erklärung gefunden werden. Nicht ganz der Norm entsprechend reagierte ein dritter Fall, welcher bereits am 6. Tag nach der Zuführung des Immunserums einen Titeranstieg von 1 : 16 auf 1 : 32 verzeichnete. Doch ist hier zu berücksichtigen, daß der Kranke fünf Monate zuvor Scharlachserum erhalten hatte. Möglicherweise besteht ein Einfluß des am gleichen Tag gegebenen Rekonvalescentenserums einer serumkranken Patientin, doch muß erwähnt werden, daß bei gleicher Gelegenheit sonst nirgends eine ähnliche Reaktion entdeckt wurde. Der Titer 1 : 32 blieb in diesem Fall in der folgenden Zeit konstant.

Der Titer kann nach seinem Anstieg längere Zeit den erreichten Wert beibehalten, spätestens aber nach 14 Tagen, meist früher, fällt er jedoch ab, kommt aber durchweg nicht mehr auf den Ausgangstiter zurück. Ein derartiges Verhalten ließ sich bei den Fällen mit stärkerem Titeranstieg gut beobachten, dagegen kommt einem Titer, der nur um einen Verdünnungsgrad anstieg, nicht die Tendenz zu, wieder abzusinken, wie es die Beobachtung, die sich über einen Monat erstreckte, lehrte.

Im Mittelpunkt aller Betrachtungen über das Forßmansche Antigen steht seit jeher die Serumkrankheit und das Verhalten der Haemagglutinine zu diesem Zeitpunkt. Zur Verfügung standen 6 Fälle mit Serumkrankheit. Bei 2 Patienten wurden laufend Blutserumproben entnommen, von den übrigen war jeweils nur eine Probe vorhanden. Überraschend trat bei ersteren beiden das Exanthem ungewöhnlich früh auf, in dem einen Fall am 5., im anderen am 6. Tag nach der Pferdeseruminjektion. Die Untersuchung des Antikörpertiters ergab nun, daß dieser an diesen Terminen keineswegs seine Maximalhöhe erreicht hatte, vielmehr ließ sich nachweisen, daß die Agglutinine im menschlichen Blut erst in den folgenden Tagen ihre volle Höhe erreichten.

Fall I. Am 27. XI., 6 Tage nach der Seruminjektion Serumexanthem, die Probe auf Agglutinine wird am folgenden Tag angestellt und zeigt den niederen Titer 1 : 8. Erst die nächste Untersuchung vom 2. XII. ergibt einen Index von 1 : 64. Am 13. XII. Absinken auf 1 : 32, weitere Ablesungen bis 30. XII. zeigen das gleiche Ergebnis.

Fall II. Einweisung am 30. I. Tagestiter und vom 1. II. 1 : 4. Am 4. II. gleich 5 Tage nach der Seruminjektion Exanthem, Titer ist 1 : 16. Zwei Tage später 1 : 32, am 15. II. Titerstand 1 : 8.

Fall III. Diphtheriebazillenträger ohne Krankheitserscheinungen zunächst mit 4000 Antitoxineinheiten außerhalb behandelt, erhielt 3 Tage später 5 Teilstriche Aluminium-Formol Toxoid. Am 10. Tage nach der Erstinjektion starkes Serumexanthem. Titer am Tag der Serumkrankheit 1 : 256.

Fall IV. Rachendiphtherie, am Aufnahmetag 10000 Einheiten, tags darauf die gleiche Dosis. Am 6. Tag nach der Injektion Serumexanthem, Titer 1 : 8. Hat er außerdem am vorhergehenden Tag 100 ccm Blut vom Vater bekommen.

Fall V. 12000 Einheiten und 5 ccm Rekonvalescentenserum am Einweisungstag. Serumkrankheit am 8. Tag nach der Injektion; Serumprobe auf heterogenetische Antikörper am 9. Tag 1 : 16.

Fall VI. Chorea minor. Am 25. II. im Verlauf der Krankheit 10 ccm Scharlachimmunserum. Am 28. II. Serumexanthem. Titerhöhe vom 2. III. 1 : 16.

Der Grund des verhältnismäßig tiefen Titers in den letzten drei Fällen ist sicher bedingt durch die zeitlich ungünstige Entnahme der Blutserumproben; die Ergebnisse lehren aber jedenfalls, daß Titeranstieg und Auftreten der Serumkrankheit nicht paralell laufen müssen. Die Behauptung Davidsohns, wonach ein Titeranstieg über eine gewisse Grenze retrograd auf Serumkrankheit schließen lasse, läßt sich in unseren Versuchen nicht bestätigen. Existieren doch allein zwei Fälle, die nach einem An-

stieg um drei Serumverdünnungsgrade den Titer 1 : 64 erreichen, und ein dritter, der von 1 : 32 auf 1 : 128 ansteigt, ohne daß im Krankheitsverlauf nur eine Spur von Serumkrankheit nachweisbar ist. Noch ein weiteres Mal wird der Titer 1 : 64 erreicht ohne allergische Reaktion. Mag man wohl beim Auffinden eines hohen Titers an eine Serumkrankheit denken, so ist ein absolut sicherer Schluß von der Hand zu weisen, da auch ohne weiteres nach Seruminjektion ohne Serumkrankkeit hohe und damit positive heterogenetische Antikörpertiter gefunden werden.

Es ist bekannt, daß die Bildung normaler spezifischer Antikörper Ausdruck der Konstitution und Reaktionslage des jeweiligen Individuums ist. Ähnliche Probleme scheinen auch für die in dieser Arbeit untersuchten unspezifischen, heterogenetischen Antikörper Geltung zu haben. Es war nämlich von vorneherein auffällig, daß das Kind mit dem niedrigsten Antikörpergehalt, Titer 1 : 2, am 11. Tag nach schwerer Diphtherie an Delirium cordis zum Exitus kam. Die Blutprobe stammte vom Aufnahmetag, der zugleich fünfter Krankheitstag war. Gegenüber steht ein Kind, das als Bazillenträger am Tage des Serumexanthems einen Titer von 1 : 256 aufwies. Kräftige Kinder in gutem Allgemeinzustand führten im allgemeinen Antikörpertiter in der Höhe von 1 : 32 oder 1 : 16. In einigen Fällen, in denen sich der Krankheitsverlauf protrahiert und erschwert gestaltete und eigentlich nicht in Vergleich zu dem günstigen Urteil über den Allgemeinzustand der betreffenden Kranken zu bringen war, zeigten sich niedere Titerwerte. Man hat fast den Eindruck, als ob der Titer mehr sagt besonders in prognostischer Hinsicht als die oberflächlichere äußere Betrachtung. Bekanntlich hat ja auch das Pfeiffersche Drüsenfieber mit seinen hohen Titerwerten einen prognostisch günstigen Verlauf, jedenfalls müßte die Irrigkeit in der Annahme, daß mittleren und höheren heterogenetischen Antikörpertitern, die bei Diphtherie gefunden werden, eine ähnliche Bedeutung zuzumessen ist, erst durch das Gegenteil bewiesen werden. Die therapeutische Beeinflung der Diphtherie durch Pferdeimmunserum würde dann eine doppelte sein, denn sie wäre nicht nur bedingt durch Bildung von Antitoxinen, sondern auch durch Mehrung von weiteren Schutzstoffen, den heterogenetischen Antikörpern.

Schrifttum.

Davidsohn, J. of Immun. 13 (1930).– Derselbe, J. of Immun. 16 (1929).

Ders. J. of inf. Diseases 53 (1933). – Deicher, Z. Hyg. 106 (1926).–

Dudas, Arch. Kinderheilk. 103 (1934).– Hanganatziu, C. r. Soc. Biol.

Paris 81 (1924)..– Lehndorff, Münch. med. Wschr. S. 447 (1934).–

Ders. Klin. Wschr. S. 1840 (1932).– Voss, Kinderärztl. Praxis, 7 (1936)

Schiff, J. of Immun. 33 (1937) S. 305 u. 315.

Lebenslauf

Ich bin geboren am 25. Oktober 1914 in Kleingarnstadt bei Coburg als Sohn des Lehrers und jetzigen Oberlehrers Karl Mönch. Zunächst besuchte ich die Volksschule, dann die Gymnasien zu Coburg und Bayreuth. Ostern 1934 legte ich in Bayreuth die Reifeprüfung ab. Im Anschluss an den Besuch der Mittelschule meldete ich mich als Freiwilliger zum Reichsheer und diente eineinhalb Jahre lang bis zur Entlassung als Gefr. d. Res. und Res. Offz. Anwärter. Nach mehreren Übungen bin ich heute Unterarzt. Nach meiner Entlassung wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und studierte zunächst in Erlangen und später in Heidelberg mit Ausnahme des Sommersemesters 1938, in dem ich mich in Kiel immatrikuliert hatte. Die ärztliche Vorprüfung legte ich in Erlangen und Heidelberg ab. Gemäß Erlaß des Herrn Reichsministers des Innern erhielt ich nach 9 semestrigem Studium die Bestallung als Arzt. Bei Kriegsausbruch meldete ich mich zum Heeresdienst und kam zunächst bei einer San. Ers. Abtg. zum Einsatz, dann als Hilfsarzt bei einer Stellungstruppe an der Oberrheinfront. Den Feldzug gegen Frankreich machte ich schließlich als Truppenarzt mit und erhielt während des Kampfes das E. K. II.

Heinz Mönch